

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2 736 354**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **95 08213**

(51) Int Cl⁸ : C 07 C 69/734, 69/732, 69/618

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 03.07.95.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 10.01.97 Bulletin 97/02.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : PROSPECTION DE LA FILIERE
LIPIDES ASSOCIATION LOI DE 1901 — FR.

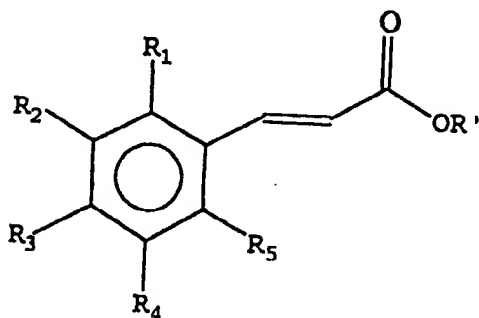
(72) Inventeur(s) : YVERGNAUX FLORENT, FORVEILLE
MAYLIS et CALLEGARI JEAN PIERRE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : REGIMBEAU.

(54) PROCEDE DE SYNTHESE ENZYMATIQUE D'ESTERS DE L'ACIDE CINNAMIQUE ET DE SES DERIVES.

(57) L'invention concerne un procédé de synthèse d'esters
de formule:



dans laquelle:

- R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis indépendamment de
l'autre parmi: H, OH, un halogène, notamment le fluor, un
groupe éther, notamment méthyllique ou éthyllique, ou une
chaîne carbonée substituée ou non;

- R' est une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée, insatu-
rée ou non, pouvant porter un noyau aromatique,

Il consiste à faire réagir directement l'acide sur l'alcool

correspondant en présence d'une lipase agissant comme
carboxylesterase.

Il peut être mis en oeuvre en continu, avec recyclage de
la lipase.

FR 2 736 354 - A1



PROCEDE DE SYNTHESE ENZYMATIQUE D'ESTERS DE L'ACIDE CINNAMIQUE ET DE SES DERIVES

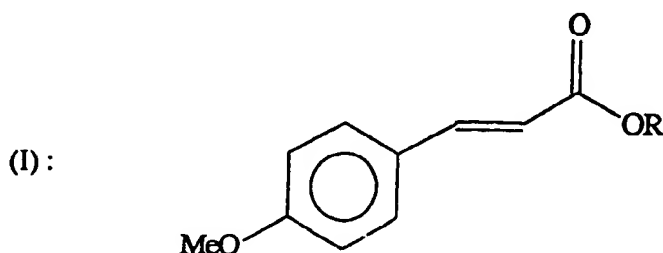
La présente invention concerne un procédé de synthèse enzymatique d'esters de l'acide cinnamique et de ses dérivés.

Ces composés, déjà connus, présentent un grand intérêt car ils sont utilisés dans de nombreux secteurs industriels.

5 En particulier, ils sont employés dans le domaine de la cosmétique. A titre d'exemple, certains esters de l'acide 4-méthoxycinnamique sont employés comme filtres contre les rayonnements UV dans les crèmes solaires.

Il s'agit d'esters de formule (I) :

10



Ainsi, on peut citer :

20

- le 4-méthoxycinnamate d'isopentyle pour lequel :

$R = -CH_2 - CH_2 - CH(CH_3)_2$

- et le 4-méthoxycinnamate d'éthyle-2-hexyle pour lequel :

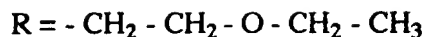
$R = -CH_2 - CH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3$

25

|
 C_2H_5

Pour ces deux molécules, la conjugaison des insaturations conduit respectivement à un maximum d'absorption à 308nm et 310nm et les concentrations
30 usuelles de ces produits dans les préparations varient de 4 à 8 %. (Actifs et additifs en cosmétologie p185, éditions Lavoisier, technique et documentation, 1992).

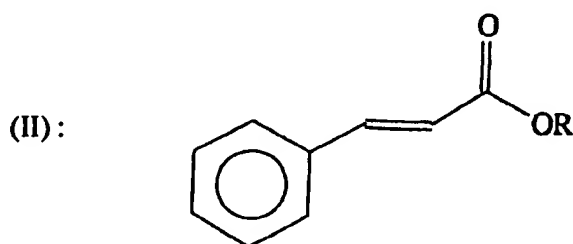
Dans la même catégorie de molécules on peut aussi citer le cinoxate (Merck index, 11ème édition, 1989, p360), pour lequel :



Ces composés sont également utilisés dans le domaine de la parfumerie.

5 Ainsi, des esters de l'acide cinnamique (de formule générale (II) ci-dessous) sont pour plusieurs d'entre eux, des produits naturels utilisés pour leurs odeurs fruitées. (Merck index 11ème édition, 1989, p358 et 359).

10



15

Par ailleurs, ce type de molécules possède des propriétés variées. Ainsi, les esters dérivés d'acide cafféique (acide 3, 4-dihydroxycinnamique) ou d'acide férulique (acide 4-hydroxy-3-méthoxycinnamique) entrent dans la catégorie des antioxydants (Oleagineux Corps gras Lipides, 1994, 1, 131).

20

Jusqu'à présent, les préparations de composés de ce type faisaient intervenir au moins une étape chimique ce qui est très limitatif pour un certain nombre d'utilisations.

25

En effet, la tendance actuelle, notamment dans le domaine des cosmétiques, est de synthétiser des produits par voie naturelle, c'est-à-dire sans utilisation de solvant et/ou de catalyseurs toxiques.

30

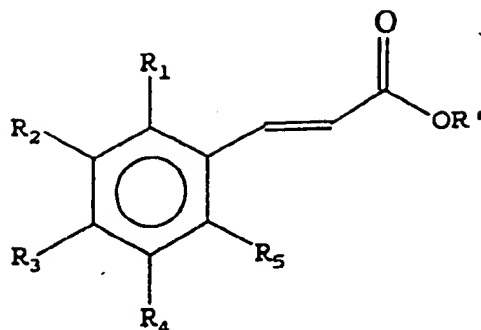
La préparation de ces esters est également envisageable par transestérification enzymatique. Ainsi Riva et son équipe (J. Org. Chem., 1990, 55, 2366) ont obtenu le cinnamate de chloramphenicol à partir du cinnamate de trifluoroéthanol. Cependant, l'utilisation de cette technique nécessite également de synthétiser de façon chimique, dans un premier temps, l'ester halogéné pour activer la fonction acide. Même si cette technique est intéressante, elle reste néanmoins lourde et coûteuse à mettre en oeuvre à l'échelle industrielle. En effet, les dérivés halogénés et en particulier fluorés sont très onéreux.

La présente invention vise à fournir une technique permettant de synthétiser, à moindre coût, lesdits esters par une voie dite "naturelle".

35

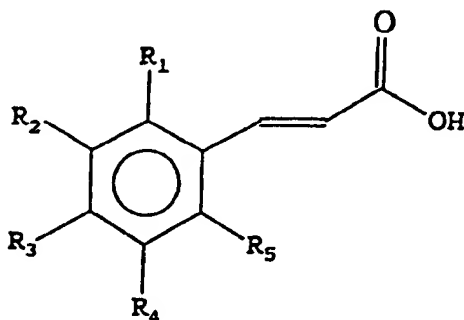
Ainsi, il s'agit d'un procédé de synthèse d'esters de formule :

3



dans laquelle :

- 10 - R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont choisis indépendamment de l'autre parmi : H, OH, un halogène, notamment le fluor, un groupe éther, notamment méthylique ou éthylique, ou une chaîne carbonée substituée ou non ;
- R' est une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée, insaturée ou non, pouvant porter un noyau aromatique,
- 15 qui consiste à faire réagir directement un acide de formule :



25 avec un alcool $R'OH$,

où R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 et R' ont le même sens que celui donné plus haut, en présence d'une lipase agissant comme carboxylesterase.

30 Cette méthodologie permet d'aboutir de façon très simple et efficace aux esters cinnamiques et à leurs dérivés.

Selon d'autres caractéristiques avantageuses mais non limitatives de ce procédé ;

- 35 - l'enzyme est la Novozym 435 (marque déposée) ;
- l'alcool est mis en excès par rapport audit acide, le surplus étant alors recyclé ;

- on réalise la réaction à une température comprise entre 25 et 80°C ;
- on réalise la réaction à environ 60 - 70°C, de préférence à environ 65°C ;
- l'enzyme est employée à raison d'environ 1 à 3 grammes par 10 mMoles d'acide ;

5 - à l'issue de la synthèse, on recycle ladite enzyme ;
- $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$, tandis que $R_3 = MeO$ et R' est un groupe éthyle-2-hexyle de sorte qu'on synthétise le 4-methoxycinnamate d'éthyle-2-hexyle ;
- R_1 à R_5 sont H tandis que R' est un groupe cinnamyle, de sorte qu'on synthétise le cinnamate de cinnamyle ;

10 - $R_1 = R_2 = R_5 = H$, tandis que $R_3 = R_4 = OH$ et R' est un groupe citronellyle, de sorte qu'on synthétise le cafféate de citronellyle.

Cette technique est utilisable sans solvant, ce qui est crucial pour une utilisation à grande échelle. L'alcool réactif mis dans un certain excès remplit ce rôle. Toutefois, dans quelques cas, l'adjonction d'un solvant permet néanmoins à la réaction de se dérouler dans de meilleures conditions. Celui-ci sera alors recyclé comme l'alcool réactionnel par distillation.

L'ester formé est purifié en général par distillation. Dans certains cas, celui-ci sera cristallisé ou chromatographié sur une courte colonne de silice.

20 Un point très important de cette réaction enzymatique est qu'elle conduit aux composés naturels (lorsque ces molécules existent) et non plus à des composés "identique nature", c'est-à-dire des composés identiques à des produits naturels mais obtenus par voie chimique. Ceci va dans le sens de la législation européenne récente en la matière.

25 L'activité de synthèse d'ester de l'enzyme est exprimée en Unités de Laurate de Propyle par gramme (PLU/g), ci-après dénommées en abrégé par la lettre "U".

La détermination de cette activité, comme cela est bien connu, est basée sur un essai de synthèse d'ester avec les paramètres suivants :

- substrats : propanol-1, acide laurique ;
- température : 60°C ;
30 - durée : 15 minutes.

La formation d'ester est calculée en se basant sur les valeurs d'acide du mélange de réaction mesurées avant et après l'incubation. Les valeurs d'acide sont déterminées par titrage.

35 L'enzyme NOVOZYM 435 est une enzyme commercialisée par la société NOVO NORDISK, constituée d'une préparation immobilisée de lipase thermostable. Elle est fabriquée selon une technique dite de l'ADN recombinant. Le gène codant pour la

lipase a été transférée d'une source de *Candida antarctica* dans un organisme receveur, à savoir *Aspergillus oryzae*.

5 Méthodologie générale pour la synthèse d'esters d'acide cinnamique et dérivés.

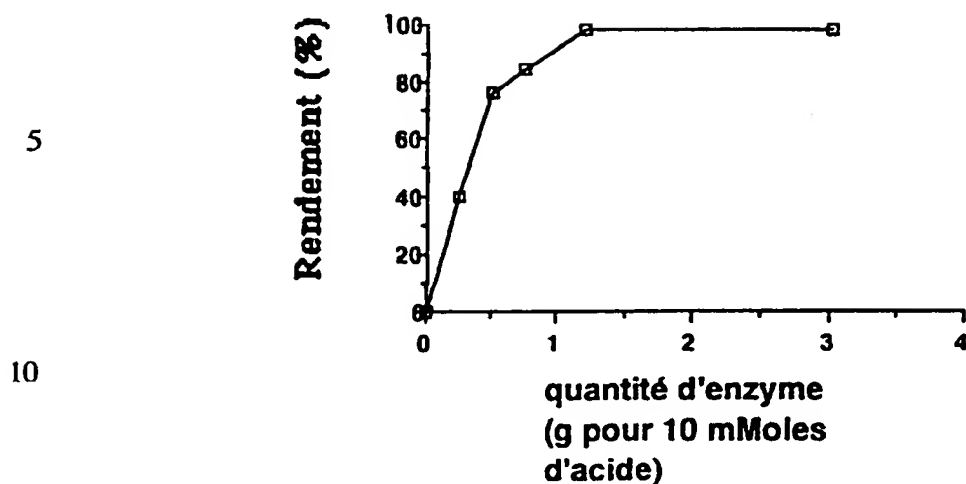
10 mMoles d'acide sont mis en solution dans 1 à 15 équivalents d'alcool. Dans certains cas, l'adjonction de quelques ml de solvants sera nécessaire ; celui-ci sera préférentiellement un hydrocarbure saturé tel que l'hexane ou l'isooctane. 1 gramme (7000 Unités) à 3 grammes (21000 Unités) d'enzyme Novozym 435 (marque déposée),
 10 disponible chez NOVO NORDISK, sont ajoutés selon le cas et la température du milieu réactionnel est portée à 60-65°C. La réaction est suivie par chromatographie analytique sur couches minces (plaques MERCK en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm). Les agents de révélation sont la lumière UV 325 nm ou une solution éthanolique d'anisaldéhyde (disponible auprès de la société FLUKA). Lorsque
 15 l'acide est totalement consommé (entre 8 et 30 heures en général), la réaction est stoppée en filtrant sous vide l'enzyme sur un verre fritté de porosité 2. L'enzyme peut être rincée par deux fois 50ml d'éther diéthylique. De cette manière, l'enzyme est recyclée. Le milieu réactionnel est alors distillé pour obtenir l'ester purifié. L'alcool récupéré est ensuite recyclé. Dans certains cas, après distillation de l'alcool, une flash chromatographie sur
 20 colonne de silice peut être nécessaire pour purifier l'ester synthétisé ; c'est le cas notamment des esters à haut point d'ébullition.

Le tableau I ci-dessous donne, pour 10 mMoles d'acide et 15 équivalents d'alcool, le rendement de la réaction généralement obtenu, en fonction de la quantité d'enzyme.

25

TABLEAU I

30	ESSAI N°	Quantité enzyme	Temps de réaction	Rendement
	1	0,25g = 1750 U	48h	40 %
	2	0,50g = 3500 U	48h	77 %
	3	0,75g = 5250 U	48h	85 %
	4	1,20g = 8400 U	48h	98 %
35	5	3,00g = 21000 U	48h	98 %



15 Une certaine quantité d'enzyme, à savoir au moins 1,2g pour 10mmoles d'acide, est donc souhaitable pour synthétiser l'ester avec un rendement optimal pour le temps défini.

TABLEAU II : Etude du rendement en fonction du recyclage de l'enzyme

Quantité d'acide : 10mmoles ; quantité d'alcool = 15 équivalents.

20

ESSAI N°	Quantité enzyme	Temps de réaction	Rendement
1	14000 U	48h	98 %
2	1er recyclage	48h	95 %
3	2ème recyclage	48h	95 %
4	3ème recyclage	48 h	96 %
5	4ème recyclage	48h	98 %
6	5ème recyclage	48h	95 %
7	6ème recyclage	48h	95 %
8	7ème recyclage	48h	96 %
9	8ème recyclage	48h	97 %
10	9ème recyclage	48h	96 %

15

20

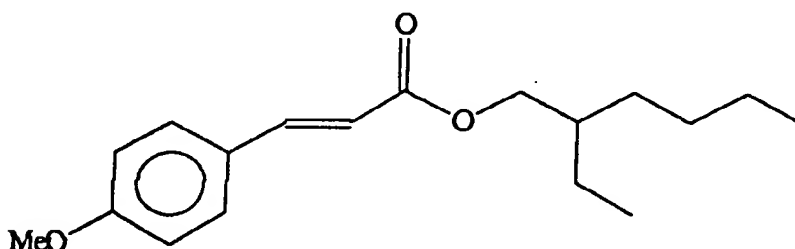
15 Selon cette technique, le recyclage de cette enzyme est très facile et conduit après 10 expériences à un résultat sensiblement identique à celui obtenu à la première. L'utilisation de cette enzyme est donc particulièrement efficace pour une application à l'échelle industrielle et notamment pour une application du procédé en continu.

20

Exemple 1 :

Préparation du 4-méthoxycinnamate d'éthyle-2-hexyle

25



1,781g (10mMoles) d'acide 4-méthoxycinnamique (disponibles chez
 30 FLUKA) sont mis en solution dans 23,53ml (soit 19,534g, c'est-à-dire 150mMoles ou 15 équivalents) de 2-éthyl-1-hexanol. 1,2g d'enzyme Novozym 435 (marque déposée) de chez NOVO NORDISK (8400 U) sont ajoutés et la température du milieu réactionnel est portée à 65°C. La réaction est suivie par chromatographie analytique sur couches minces (plaques MERCK en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2
 35 mm). Les agents de révélation sont la lumière UV 325 nm ou une solution éthanolique d'anisaldéhyde (disponible chez FLUKA). Lorsque l'acide a disparu (16 heures) la réaction est stoppée en filtrant sous vide (22mBars) l'enzyme sur un verre fritté de porosité 2. (L'enzyme peut être rincée par deux fois 50ml d'éther diéthylique). Le milieu réactionnel est alors distillé à 85°C sous 22mBars et l'alcool qui n'a pas réagi est récupéré. L'ester est ainsi purifié.

40

Bien que cette molécule soit connue en soi, nous rappelons ci-dessous les principales caractéristiques spectroscopiques obtenues :

45

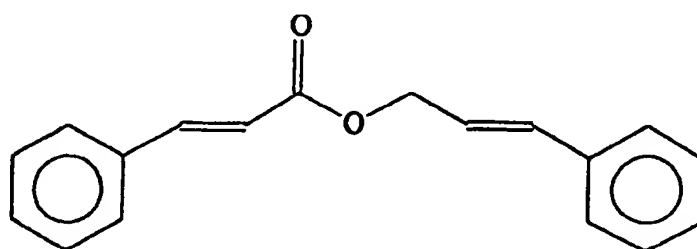
- Rendement : 98 % ;
- Masse moléculaire : 290,406 ;
- huile jaune très pâle ;
- $R_f = 0,56$ (éther diéthylique/hexane, 50/50) ;
- UV : $\lambda_{\max} = 310\text{nm}$;
- Analyse par Résonnance Magnétique Nucléaire : RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; δ) : 7,63 (d ; 1H ; H_2 , $J_{1,2} = 15,9\text{Hz}$) ; 7,47 (m ; 2H ; H_4 et H_8) ; 6,90 (m ;

2H ; H₅ et H₇) ; 6,31 (d ; 1H ; H₁ ; J_{1,2} = 15,9 Hz) ; 4,10 (m ; 1H ; H_{1'}) ; 3,83 (s ; 3H ; OCH₃) ; 1,64 à 1,31 (m ; 9H ; H₂-H₃, H₄-H₅ et H_{1''}) ; 0,94 à 0,88 (m ; 6H ; H₆ et H_{2''}).

- Spectrométrie de masse : (ionisation chimique, NH₃, m/z, intensité relative) : [M + NH₄⁺] : 308 (26) ; [M + H⁺] : 291 (100) ; 178 (22) ; 161 (16).

Exemple 2 :

Préparation du cinnamate de cinnamyle de formule :



15

On met en solution 1,481g (10mMoles) d'acide cinnamique (disponible auprès de la société FLUKA) à 60°C dans 13,418g (100mMoles, soit 10 équivalents) d'alcool cinnamique. 1,2g d'enzyme Novozym 435 (marque déposée) disponible auprès de la société danoise NOVO NORDISK, soit 8400 U sont ajoutés et la température du milieu réactionnel est portée à 65°C. La réaction est suivie par chromatographie analytique sur couches minces (plaques MERCK en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm). Les agents de révélation sont la lumière UV de longueur d'onde égale à 325 nm ou une solution éthanolique d'anisaldéhyde (FLUKA). Lorsque l'acide a disparu, soit environ après 16 heures, la réaction est stoppée en filtrant sous vide (22mBars) l'enzyme sur un verre fritté de porosité 2.

25

Facultativement, l'enzyme peut être rincée par deux fois avec 50 ml d'éther diéthylique.

L'ester est alors purifié par distillation sous vide (3mBars) ou par flashchromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 0,040 à 0,063 mm) (MERCK) (éluant : éther diéthylique / éther de pétrole 10 / 90 puis 20 / 80). Le filtrat est contrôlé par chromatographie sur couche mince. Le solvant est alors éliminé sous vide. Il est ainsi recueilli 2,59g d'ester, qui présente les caractéristiques suivantes :

30

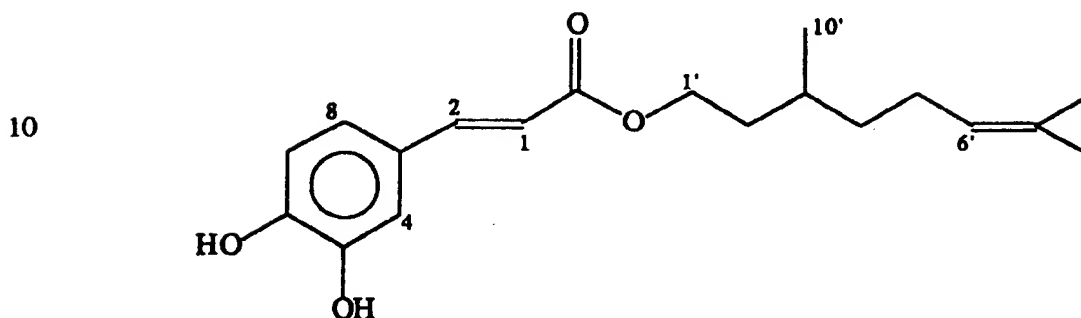
- Rendement 98 %.
- Masse moléculaire : 264,327
- R_f = 0,77 (éther diéthylique / hexane 50 / 50)

35

- Spectrométrie de masse : (ionisation chimique, NH_3 , m/z, intensité relative) : $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$: 282 (100) : $[\text{M} + \text{H}^+]$: 265 (16).

Exemple 3 :

Préparation du cafféate de citronellyle, de formule :



On met en solution 1,80 g (10 mMoles) d'acide cafféique (disponible auprès de la société FLUKA) dans 20 ml de diméthylformamide à 60°C, avec 3,12g (20 mMoles, 2 équivalents) de (+,-)- β -citronellol. 1,2g d'enzyme Novozym 435 (marque déposée) de chez NOVO NORDISK, soit 8400 U sont ajoutés et la température du milieu réactionnel est portée à 65°C. La réaction est suivie par chromatographie analytique sur couches minces (plaques MERCK en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm). Les agents de révélation sont la lumière UV 325 nm ou une solution éthanolique d'anisaldéhyde (de chez FLUKA) et lorsque l'acide a disparu (46 heures) la réaction est stoppée en filtrant sous vide (22mBars) l'enzyme sur un verre fritté de porosité 2. L'enzyme peut alors être rincée par deux fois 50ml d'éther diéthylique. Le solvant est éliminé par distillation sous vide. L'ester est purifié par flashchromatographie sur colonne de silice (granulométrie 0,040 à 0,063 mm) (MERCK) (éluant : éther diéthylique / éther de pétrole 10 / 90 puis 20 / 80). Le filtrat est contrôlé par chromatographie sur couche mince. Le solvant de chromatographie est éliminé par distillation à pression réduite. Il est ainsi recueilli 1,71g d'ester, de caractéristiques suivantes :

- Rendement 54 %.
- Masse moléculaire : 318,416
- $R_f = 0,18$ (éther diéthylique : hexane 50 / 50)

RMN^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; δ) : 7,57 (d ; 1H ; H_2 , $J_{1,2} = 15,9$ Hz) ; 7,11 à 6,84 (m ; 5H ; H_4 , H_7 , H_8 et 2 OH) ; 6,24 (d ; 1H ; H_1 ; $J_{1,2} = 15,9$ Hz) ; 5,08

(t ; 1H ; H₆ ; J_{5,6} = 7,0 Hz) ; 4,26 à 4,21 (m ; 2H ; H₁) ; 2,01 à 1,96 (m ; 2H ; H₅) ; 1,75 à 1,50 (m ; 3H ; H₃ et H₄) ; 1,67 et 1,59 (2s ; 6H ; H₈ et H₉) ; 1,35 à 1,18 (m ; 2H ; H₂) ; 0,93 (S ; 3H ; H₁₀).

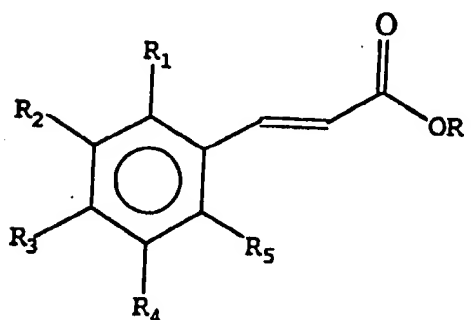
5 Spectrométrie de masse : (ionisation chimique, NH₃, m/z, intensité relative):

[M + NH₄⁺] : 336 (45) ; [M + H⁺] : 319 (100) ; 181 (23) ; 179 (49) ; 163 (92).

REVENDICATIONS**1 . Procédé de synthèse d'esters de formule :**

5

10



dans laquelle :

15

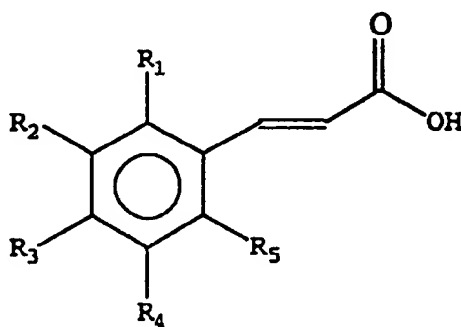
- R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis indépendamment de l'autre parmi : H, OH, un halogène, notamment le fluor, un groupe éther, notamment méthylique ou éthylique, ou une chaîne carbonée substituée ou non ;

- R' est une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée, insaturée ou non, pouvant porter un noyau aromatique,

20

qui consiste à faire réagir directement un acide de formule :

25



30

avec un alcool R'OH,

où R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R' ont le même sens que celui donné plus haut, en présence d'une lipase agissant comme carboxylesterase.

35

2 . Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'enzyme est la Novozym 435 (marque déposée).

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit alcool est mis en excès par rapport audit acide, le surplus étant alors recyclé.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on réalise la réaction à une température comprise entre 25 et 80°C.

5 5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on réalise la réaction à environ 60 - 70°C, de préférence à 65°C.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que ladite enzyme est employée à raison d'environ 1 à 3 grammes par 10 mMoles d'acide.

10 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est réalisé en continu et en ce qu'on recycle ladite enzyme.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$, tandis que $R_3 = MeO$ et R' est un groupe éthyle-2-hexyle de sorte qu'on synthétise le 4-methoxycinnamate d'éthyle-2-hexyle.

15 9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R_1 à R_5 sont H tandis que R' est un groupe cinnamyle, de sorte qu'on synthétise le cinnamate de cinnamyle.

10. Procédé selon la revendication 1 à 7, caractérisé en ce que $R_1 = R_2 = R_5 = H$, tandis que $R_3 = R_4 = OH$ et R' est un groupe citronellyle, de sorte qu'on synthétise le cafféate de citronellyle.

INSTITUT NATIONAL

de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 516210
FR 9508213

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	JAACS, J. AM. OIL CHEM. SOC. (1988), 65(6), 927-31 CODEN: JJASDH, 1988 MILLER, CARL ET AL 'Characteristics of an immobilized lipase for the commercial synthesis of esters' * le document en entier *	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 3, 18 Janvier 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 19241, WOLLENWEBER, ECKHARD ET AL 'A novel caffeic acid derivative and other constituents of Populus bud excretion and propolis (bee-glue)' * abrégé * & Z. NATURFORSCH., C: BIOSCI. (1987), 42(9-10), 1030-4 CODEN: ZNCBDA; ISSN: 0341-0382, 1987	1
A	EP-A-0 396 422 (UNILEVER PLC, UK; UNILEVER N. V.) * revendications *	1,8
A	EP-A-0 253 487 (THE CLOROX COMPANY) 20 Janvier 1988 * page 34; tableau I * * page 36; tableau II * * page 38; tableau III *	1,2
A	US-A-5 135 747 (FARYNIARZ, JOSEPH R. ET AL) * exemple 3 *	1,9

-/-		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
19 Mars 1996		Delanghe, L
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

EPO FORM 150 (3.82) (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	US-A-5 437 991 (KITTESON JEANINE R ET AL) 1 Août 1995 * colonne 3; revendications * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.6)
Date d'achèvement de la recherche 19 Mars 1996		Examineur Delanghe, L
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document interchangeable T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons Δ : membre de la même famille, document correspondant		